

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

0-1049

EXPEDIENTE No.

TITULO COMPOSICIONES QUE TIENEN SUMINISTRO MEJORADO DE ACTIVOS.

TITULO: Composiciones que tienen suministro mejorado de ingredientes activos farmacéuticos que comprenden compuestos farmacéuticamente activos en un disolvente anhidro, líquido miscible en agua.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 9/08

71. **SOLICITANTE** THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** JIMENA ESCOBAR URIBE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** ENERO 11, 2000

262038
262038

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer una composición que comprende un activo farmacéutico en un disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua en donde el activo farmacéutico en su estado no ionizado tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0,075% y el activo farmacéutico está en forma libre, no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 15698	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 15698	☒
Recibo de la tasa respectiva No. 99 - 70,832 y No. 2312	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propiedad según formato	☐
Tarjeta archivo temático según formato	☐
Extracto para publicación según formato	☐
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. No. 68.228

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 1049

Superintendencia de Industria y Comercio

Admisión: 0001049

Fecha: 1999-01-11 16:37:23

Forma: 002 PATENTES D

Procedencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 39

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado

OHIO

Dirección

Ciudad

CINCINNATI

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. DOUGLAS JOSEPH DOBROZSI; 2. JERRY WILLIAM II HAYES;

3. KISHOR JIVANIAL DESAI; 4. BRIAN JAMES ROBBINS.

Identificación

Dirección

1. LOVELAND, OHIO, E.U.A.; 2. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.;

3. WEST CHESTER, OHIO, E.U.A.; 4. STAINES, MIDDLESEX, REINO UNIDO.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPOSICIONES QUE TIENEN SUMINISTRO MEJORADO DE ACTIVOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA:

SÍ ☒

NO

TIPO DE PRIORIDAD:

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Fecha ENERO 11, 1999

(31) No. Solicitud 60/115378

Para publicar a los

☒

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/08

2294/P

2294/P.

2



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 000010-9

Folios: 39

Fecha REC: 2000-01-11 16:37:56

Origen : 000 AUTENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 70,832
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 1999

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR LRIIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	244852	23/12/1999	4,043,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
	TOTAL :	\$ 553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800177 Radicación : 00001049

Fecha (REC): 2000-01-11 16:37:26

Folios: 39

Trámite : C02 PATERES D 1 REGISTRO/ CUI SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESCERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 2,312
TECNO : ENERO 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESOLGAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	344835	11/01/2000	894,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
	TOTAL :	\$ 55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

7387193 4

COMPOSICIONES QUE TIENEN SUMINISTRO MEJORADO DE ACTIVOS

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que tienen suministro mejorado de ingredientes activos farmacéuticos. Estas composiciones comprenden activos farmacéuticos en un disolvente anhídrido hidrófilo. Estas composiciones pueden tomar la forma de elixires líquidos que se colocan dentro de la boca y finalmente se tragan, o que se
- 10 pueden suministrar por vía de pastillas y gomas llenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquidos dosificados, atomizadores, y cápsulas comestibles que liberan líquido. Tales composiciones son particularmente útiles para tratar síntomas asociados con enfermedades respiratorias.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- Las vías para suministrar activos farmacéuticos incluyen el suministro de activos mediante administración intranasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdermal, y rectal. Estas vías tienden a ser utilizadas para evitar el metabolismo de primer paso de medicamentos que se tragan.
- 20 "Metabolismo de primer paso" hace referencia a la disposición y orden de colocación de las enzimas que se metabolizan dentro del cuerpo de un humano, con relación al recorrido seguido por las sustancias que entran al tracto gastrointestinal mediante la acción de tragar, y son absorbidas a dentro de la circulación sanguínea general. Los artículo tragados por
- 25 humanos, incluyendo alimento, bebida, y medicinas, entran al estomago y de allí en adelante circulan a dentro del intestino. Muchas de las

substancias químicas asociadas con el alimento, bebida, o medicina pasan a través de las membranas mucosales en el tracto gastrointestinal a dentro de la sangre en las venas mesentéricas que se drenan desde el intestino. La circulación sanguínea desde las venas mesentéricas pasa a dentro del hígado. Las enzimas que se metabolizan en las membranas mucosales del intestino y en el hígado pueden alterar químicamente la naturaleza de las sustancias que pasan desde el intestino, a través del hígado, y a dentro de la circulación sanguínea común del cuerpo. En vista de que todas las medicinas que se tragan están sujetas a la capacidad de metabolización de las membranas mucosales intestinales y el hígado antes de entrar a la circulación sanguínea general del cuerpo, frecuentemente una pequeña fracción solamente de aquellas sustancias no son metabolizadas y alcanzan la circulación sanguínea general.

Evitar el metabolismo de primer paso puede aumentar la biodisponibilidad, o las concentraciones sanguíneas del compuesto administrado. Sin embargo, la formación metabólica de metabolitos del compuesto administrado a la misma vez puede disminuir. Donde es deseable la formación de metabolitos del metabolismo de primer paso, no es preferido evitar el metabolismo de primer paso ya que lógicamente conduce a cantidades inferiores del metabolito en la sangre. Adicionalmente, pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de la sustancia activa, conduciendo a toxicidad potencial o efectos secundarios atribuibles al activo por sí mismo. La reducción de la cantidad de activo en la dosis para evitar la toxicidad, concomitantemente reduce los niveles sanguíneos circulantes del metabolito activo. Esto resulta en pérdida de efecto terapéutico y finalmente, del beneficio para el paciente. Con el

propósito de proveer un medicamento que es eficaz y evita efectos secundarios no deseados, se debe modificar la composición y su medio de suministro.

5 Las enfermedades respiratorias cubren una amplia gama de trastornos, incluyendo infecciones virales y reacciones alérgicas a alergen
10 os inhalados. Las infecciones virales en el tracto respiratorio superior de humanos conduce a enfermedad que usualmente se menciona como gripe, o influenza. Una enfermedad de este tipo es bastante común en la población general y puede ser la causa de incomodidad y padecimiento significativo. La inhalación de alergen
15 os también afecta negativamente una gran cantidad de la población al mismo nivel o aun nivel más alto que aquellos que tienen una infección viral.

No existen métodos generalmente considerados eficaces y convenientes para evitar las infecciones virales o alergias. En el caso de
20 las infecciones virales, los mecanismos de defensa naturales del cuerpo combaten la infección durante un periodo de tiempo que normalmente varía de 3 días a 2 semanas. Siendo este el caso, las medicinas que más comúnmente se emplean tratan los síntomas incómodos, problemáticos de estas enfermedades respiratorias. Estos síntomas incluyen nariz tupida y
25 goteo nasal, dolor e inflamación en la nariz y garganta, ataques de tos, dolor general en el cuerpo, fiebre, y dolor de cabeza. De estos síntomas, los ataques de tos es considerado por muchos que es el más problemático e incómodo. La tos-trastorna la respiración normal, conduciendo a un aumento de dolor de cabeza y dolor de garganta así como también pérdida
de sueño para aquellas personas aquejadas y otras personas que conviven con el enfermo.

Las composiciones que se utilizan para tratar los síntomas antes mencionados generalmente caen en una de las siguientes clasificaciones farmacológicas: antihistamínicos; descongestionantes; antitusivos; expectorantes; mucolíticos; analgésicos, agentes antipiréticos y antiinflamatorios. Las composiciones se fabrican en muchas formas de producto, siendo los más comunes los jarabes y elixires líquidos para ser tragados, gotas para la boca y pastillas así como también inhaladores y cremas o lociones tópicas que liberan agentes volátiles que se inhalan a través de la nariz a dentro del tracto respiratorio. Las composiciones típicamente se tragan inmediatamente, o se disuelven lentamente en la boca. Las composiciones típicamente contienen activos tales como guaifenesina, que ayuda al cuerpo a eliminar mucosa o flema respiratoria excesiva, difenhidramina, que reduce los efectos negativos incluyendo tos y otros síntomas debido a la histamina producida en el cuerpo en respuesta a la infección viral, y dextrometorfano, que actúa dentro de la parte del cerebro humano que controla el reflejo de la tos. Entre estos activos, el dextrometorfano es el activo que se utiliza más comúnmente en el mundo para el alivio de la tos.

El dextrometorfano, en virtud de su absorción fisiológica, y propiedades de biodisponibilidad, es un candidato muy bueno para aumentar la biodisponibilidad por vía de métodos de administración diferentes a tragar. Por ejemplo, se ha reportado en patentes y literatura farmacéutica que aumentos substanciales en la biodisponibilidad se puede lograr utilizando formulaciones intranasales; ver H. Char et al, "Suministro Nasal de 14-C Dextrometorfano en Ratas", Journal of Pharmaceutical Sciences 81:750, 1992.

Lo que no se ha comprendido hasta ahora es que después de investigaciones cuidadosas y diligentes en las propiedades farmacéuticas, terapéuticas, y efectos secundarios de los compuestos activos, las composiciones se pueden elaborar para mejorar positivamente el efecto terapéutico sin aumentar los efectos secundarios o toxicidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

Por lo tanto, un propósito de la presente invención es proveer composiciones mejoradas para tratar los síntomas asociados con enfermedades respiratorias, particularmente minimizar los ataques de tos.

10 Las composiciones son soluciones de activos farmacéuticos en pequeños volúmenes de líquidos anhídridos hidrófilos que proveen suministro rápido de activos farmacéuticos incluyendo antitusivos; antihistaminas (incluyendo antihistaminas no sedantes); descongestionantes; expectorantes; mucolíticos; agentes analgésicos, antipiréticos y anti-

15 inflamatorios y anestésicos locales para tratar los síntomas de enfermedades respiratorias. Las composiciones se pueden dosificar utilizando una variedad de formas de producto y, u opciones de suministro del empaque. Las composiciones de la presente invención proveen actividad mejoradas mientras minimizan los efectos secundarios

20 potenciales del activo farmacéutico. También es un propósito de la presente invención proveer métodos para lograr un rápido suministro transmucosal de las composiciones antes mencionadas.

Definiciones y Términos:

Los siguientes son definiciones de términos que se encuentran en la presente especificación:

1. Suministro transmucosal:

Hace referencia a la aplicación de medicamentos a las membranas mucosales de la cavidad oral, incluyendo bucal (mejillas), labios, encías, paladar, y lengua, con el objetivo de que el medicamento pase a través de la piel que cubre estos lugares y entre en la corriente sanguínea.

5 2. Dosis terapéutica

Hace referencia a la cantidad de la sustancia que al ser administrada a una persona en la forma apropiada, producirá el efecto deseado dentro del cuerpo con mínimo efecto secundario no deseado.

3. Activo/Activo Farmacéutico:

10 Hace referencia a la molécula química que ejerce el efecto deseado sobre el cuerpo, cuando se administra en la cantidad y forma apropiada.

4. Metabolitos activos

Hace referencia a las especies químicas del activo farmacéutico sobre el metabolismo sostenido activo.

15 5. Dispersión monomolecular:

Hace referencia al hecho de que las moléculas del activo están libres y no impedida a difundirse por asociación en formas cristalinas o sólidas amorfas, o asociación polimolecular.

6. Porcentaje del valor de solubilidad

20 Hace referencia al límite de solubilidad en equilibrio o la solubilidad máxima de una molécula en un disolvente a temperatura ambiente usual, expresado como el porcentaje en peso de la molécula en la composición.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 Las composiciones de la presente invención comprenden activos farmacéuticos que también se mencionan en la presente invención como "activos" para tratar enfermedades, particularmente los síntomas

asociados con enfermedades respiratorias tales como gripe, influenza así como también resfriado. Estos activos se utilizan más frecuentemente para tratar los síntomas más problemáticos incluyendo una nariz tupida y goteo nasal, dolor e inflamación en la nariz y garganta, ataques de tos, dolores
5 generales en el cuerpo, fiebre, y dolor de cabeza. En la presente invención, cuando activos se combinan con pequeños volúmenes de disolventes anhídridos, los activos obtenidos aumentan el suministro transmucosal a dentro de la sangre. En el caso de que metabolitos activos contribuyan al efecto terapéutico deseado, este suministro aumentado se
10 logra sin reducir apreciablemente el nivel de los metabolitos activos correspondientes. Adicionalmente, el nivel de activo en la sangre se mantiene a un nivel que evita efectos secundarios creados por niveles muy altos del activo en la sangre.

La composición comprende un activo farmacéutico en un disolvente
15 anhídrido, hidrófilo, miscible en agua en donde el activo farmacéutico en su forma no ionizada tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0,075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente.

20 El activo farmacéutico de la presente invención tiene un peso molecular inferior a 500 gramos por mol, es capaz de ser ionizado cuando está en un disolvente acuoso y tiene un coeficiente de partición octanol-agua cuando está en la forma no ionizada de por lo menos 100. El coeficiente de partición octanol-agua se revela en A. Martin, P.
25 Bustamante, y A.H.C. Chun, Physical Pharmacy, Cuarta Edición, Lea and Febiger editores, Filadelfia, 1993, página 237, que se incorpora en la

presente invención como referencia.

Los activos que comprenden las composiciones de la presente invención caen en por lo menos una de las siguientes clasificaciones farmacológicas: antitusivos; antihistaminas; antihistaminas no sedantes; descongestionantes; expectorantes; agentes mucolíticos, analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios, anestésicos locales y mezclas de estos. Referencias que describen el uso de tales activos incluyen J. G. Hardman, The Pharmacologic Basis of Therapeutics, Novena Edición, McGraw-Hill, New York, 1995. Antitusivos útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de codeína, dextrometorfano, dextrofrano, difenhidramina, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxiverina y mezclas de estos. Antihistaminas útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de acrivastina, azatadina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciprohetadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, meclizina, feninamina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, tripelenamina, triprolidina y mezclas de estos. Antihistaminas no sedantes útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina, y mezclas de estos. Descongestionantes útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de fenilpropanolamina, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina, y mezclas de estos. Expectorantes útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de cloruro de amonio, guaifenasina, extracto líquido de ipecac, yoduro de potasio y mezclas de estos. Mucolíticos útiles en la presente

invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de acetil-
cisteína, ambroxol, bromhexina y mezclas de estos. Agentes analgésicos,
antipiréticos y antiinflamatorios útiles en la presente invención incluyen,
pero, no se limitan al grupo que consiste de acetaminofen, aspirina,
5 diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenofropeno, flurbiprofeno, ibuprofeno,
ketoprofeno, ketorolaco, nabumetona, naproxeno, piroxicamo, cafeína y
mezclas de estos. Anestésicos locales útiles en la presente invención
incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de lidocaína,
benzocaína, fenol, diclonina, benzonotato y mezclas de estos.

10 Los activos en las composiciones de la presente invención son
solubles en el disolvente anhídrido. La concentración de activos en el
disolvente preferiblemente es inferior o igual a 125% del porcentaje de
valor de solubilidad, más preferiblemente inferior o igual al porcentaje de
valor de solubilidad del activo farmacéutico. Para aumentar al máximo las
15 ventajas de las composiciones de la presente invención, preferiblemente el
activo está en solución, como una dispersión monomolecular. Los activos
útiles en la presente invención están presentes en el sistema disolvente a
un nivel de 0,075% a 25,0%, aproximadamente, preferiblemente de 0,28%
a 10,0%, aproximadamente, en peso de la composición.

20 Se prefiere que el activo esté en la forma libre, sin embargo la forma
de sal del activo también es útil en la presente invención. Sin tomar en
cuenta su forma, el activo está en su estado no ionizado en la dispersión
monomolecular en el sistema disolvente antes mencionado.

Los activos de utilidad particular son aquellos que detienen los
25 ataques de tos incontrolables. De los antitusivos disponibles, se prefiere el
dextrometorfano. Se conoce que el dextrometorfano tiene actividad

farmacológica como un agente antitusivo y se describe en la Patente de los Estados Unidos 5,196,436, Smith; que se incorpora en la presente invención como referencia. Como se utiliza en la presente invención, "Dextrometorfano" significa racemeterfano, 3-metoxi-17-metilmorfinano (di-
5 cis-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-6-metoxi-11-metil-2H-10,4a-iminoetanofenantreno y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de la presente invención que comprenden dextrometorfano preferiblemente comprenden de 0,1% a 9,3%, aproximadamente, más preferiblemente de 0,26% a 6,2%, aproximadamente, y más preferible-
10 mente aún de 1,16% a 4,6%, aproximadamente, de dextrometorfano. Otras cantidades seguras y eficaces de otros activos de medicamentos para la tos/gripe se pueden incluir en tales composiciones que contienen dextrometorfano.

En la composición de la presente invención, el nivel de dosificación de dextrometorfano que se suministra al consumidor es de 0,83 miligramos a 30,83 miligramos, aproximadamente, por dosis. En el caso donde la sal de monohidrato de hidrobromuro de dextrometorfano está en la composición, el nivel de dosificación de la sal de monohidrato de hidrobromuro de dextrometorfano que se suministra al consumidor es de
20 10,0 miligramos a 45 miligramos, aproximadamente, por dosis.

La forma no ionizada del activo farmacéutico se mantiene utilizando un disolvente anhídrido. Por anhídrido se desea significar que el disolvente contiene menos de 5% aproximadamente de agua. El disolvente anhídrido de la presente invención comprende de 60% a 99,97%, aproximadamente, preferiblemente de 70% a 99%, aproximadamente, y aún más preferible-
25 mente de 85% a 98%, aproximadamente, en peso de la composición.

farmacológica como un agente antitusivo y se describe en la Patente de los Estados Unidos 5,196,436, Smith; que se incorpora en la presente invención como referencia. Como se utiliza en la presente invención, "Dextrometorfano" significa racematorfano, 3-metoxi-17-metilmorfinano (di-
5 cis-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-6-metoxi-11-metil-2H-10,4a-iminoetanofenantreno y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de la presente invención que comprenden dextrometorfano preferiblemente comprenden de 0,1% a 9,3%, aproximadamente, más preferiblemente de 0,26% a 6,2%, aproximadamente, y más preferible-
10 mente aún de 1,16% a 4,6%, aproximadamente, de dextrometorfano. Otras cantidades seguras y eficaces de otros activos de medicamentos para la tos/gripe se pueden incluir en tales composiciones que contienen dextrometorfano.

En la composición de la presente invención, el nivel de dosificación
15 de usuario de dextrometorfano que se suministra al consumidor es de 6,85 miligramos a 30,83 miligramos, aproximadamente, por dosis. En el caso donde la sal de monohidrato de hidrobromuro de dextrometorfano está en la composición, el nivel de dosificación de la sal de monohidrato de hidrobromuro de dextrometorfano que se suministra al consumidor es de
20 10,0 miligramos a 45 miligramos, aproximadamente, por dosis.

La forma no ionizada del activo farmacéutico se mantiene utilizando un disolvente anhidrido. Por anhidrido se desea significar que el disolvente contiene menos de 5% aproximadamente de agua. El disolvente anhidrido de la presente invención comprende de 60% a 99,97%, aproximadamente,
25 preferiblemente de 70% a 99%, aproximadamente, y aún más preferiblemente de 85% a 98%, aproximadamente, en peso de la composición.

El disolvente anhidrido de la presente invención normalmente es líquido a temperaturas ambiente. Es soluble en agua o miscible en agua. Los disolventes se seleccionan del grupo que consiste de propilenglicol, etanol, poli(etilenglicol) o PEG, carbonato de propileno, monoetiléter del dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol, y mezclas de estos. Existen mezclas de estos disolventes que son particularmente preferidos para ciertas formas de producto de la presente invención. Por ejemplo, en caso de que la forma del producto es un elixir, una cápsula líquida o una pastilla que contiene líquido, el disolvente es una combinación de propilenglicol, etanol, y PEG. En caso de que la forma del producto es un atomizador, el disolvente es una combinación de propilenglicol, etanol, PEG y usualmente propilenglicol. El nivel de cada disolvente que conforman estas mezclas depende parcialmente de las ventajas estéticas buscadas por el técnico formulador.

15 Ingredientes Opcionales

Los ingredientes que normalmente se asocian con medicamentos para el tratamiento de gripe e influenza se pueden utilizar con los activos farmacéuticos que se revelan en la presente invención. Tales ingredientes se revelan en la Patente de los Estados Unidos 5,196,436, que se incorpora en la presente invención como referencia. Adicionalmente, los siguientes ingredientes se pueden utilizar en la presente invención:

Tampones y mezclas de agentes tampones, incluyendo tampones básicos como componentes individuales con pKa de 8 a 11, incluyendo trietanolamina, sales de aminoácidos, incluyendo sales alcalinas de glicina, glicilglicina, gltamina u otros aminoácidos, sales alcalinas de fosfato, carbonato y mezclas de estos. Los tampones proveen resistencia

de la composición a cambios de pH al diluir la composición con saliva dentro de la escala de 7 a 10, preferiblemente 8 a 10.

Edulcorantes, incluyendo aspartame, sacarina y sus sales, Sucralose™ (comercializado por McNeil Specialty Products Co., New Brunswick, NJ, USA); Prosweet™ (comercializado por Virginia Dare Extract CO., New York, NY, USA); Magnasweet™ (comercializado por MAFCO Worldwide Corp., Licorice Division, Camden, NJ, USA); glicocirricinato de amonio, sus sales, Talin™ (Taumatina) y sus productos diluidos, tal como Talin GA90, (comercializado por Talin Food Company, Birkenhead, Inglaterra); y Acesulfame K, y mezclas de stos.

Saborizantes, incluyen anís, aceite de menta verde, aceite de clavos, eucalipto, limón, lima, limón de miel, fruta roja, menta, toronja, naranja, cola de cereza y mezclas de estos.

Agentes de sensación. También son útiles en la presente invención los agentes de sensación que se seleccionan del grupo que consiste de agentes refrescantes, agentes de salivación, agentes de calentamiento. Preferiblemente estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de 0,001% a 10%, aproximadamente, preferiblemente de 0,1% a 1%, aproximadamente, en peso de la composición.

Agentes refrescantes adecuados incluyen carboxamidas, mentoles, timol, alcanfor, ají, fenol, aceite de eucalipto, alcohol bencílico, alcohol salicílico, etanol, aceite de capullo de clavos, y hexilresorcinol, cetales, dioles, y mezclas de estos. Los agentes refrescantes preferidos son los agentes de paramentanocarboxiamida tal como N-etil-p-mentan-3-carboxamida (WS-3 suministrado por Sterling Organics), que enseña la Patente de los Estados Unidos 4,136,163, expedida el 23 de enero de

1979, a Watson et al., que se incorpora en la presente invención como referencia en su totalidad. Otro agente de paramentanocarboxiamida preferido es N-2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, que se conoce como "WS-23", y mezclas de WS-3 y WS-23.

5 Agentes refrescantes preferidos adicionales se seleccionan del grupo que consiste de mentol, 3,1-metoxipropano-1,2-diol, que se conoce como TK-10 suministrado por Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokio, Japón, mentona glicerol acetal conocido como MGA, fabricado por Haarmann & Reimer, lactato de mentilo conocido como Frescolat® fabricado por
10 Haarmann & Reimer, y mezclas de estos.

 Agentes refrescantes adicionales incluyen sulfonas y sulfóxidos cíclicos y otros, todos se describen en la Patente de los Estados Unidos 4,032,661, expedida el 28 de junio de 1977, a Rowsell et al., que se incorpora en la presente invención como referencia.

15 Los términos "mentol" y "mentilo" como se utiliza en la presente invención incluyen dextroisómeros e isómeros levógiros de estos compuestos y mezclas racémicas de estos.

 TK-10 se describe en detalle en la Patente de los Estados Unidos 4,459,425, expedida el 10 de julio de 1984, a Amano et al., que se
20 incorpora en la presente invención como referencia.

 Agentes de salivación de la presente invención incluye Jambu® fabricado por Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokio, Japón.

 Los agentes de sensación de calor incluyen ésteres de ají y nicotinato, tal como nicotinato de bencilo.

25

MÉTODO DE USO

 Desde el punto de vista de los métodos de suministro del activo,

generalmente se acepta que el suministro mucosal bucal a dentro de la boca debe ser dirigido a la región sublingual con el propósito de lograr un efecto terapéutico muy rápido; ver D. Harris y J.R. Robinson, "Suministro de Medicamentos por Vía de las Membranas Mucosales de la Cavidad Oral", Journal of Pharmaceutical Sciences 81:1, 1992. Tales formas de dosificación están diseñadas para ser colocadas debajo de la lengua, sobre el piso de la boca, y mantenidas allí durante algún periodo prolongado de tiempo. Sin embargo, los inventores han descubierto que un gran aumento en biodisponibilidad con una absorción muy rápida se puede lograr cuando las presentes composiciones se colocan contra cualquiera de las membranas mucosales de la boca, aún sobre la lengua y se traga. La forma de la invención es una solución de elixir líquida. Tiene el propósito de ser aplicada a cualquiera de las membranas mucosales dentro de la boca. Esto se puede lograr utilizando un gotero de medicina que se puede calibrar para indicar la cantidad apropiada a ser administrada, y arroja en chorro sobre la lengua antes de tragar. El elixir puede ser exprimido en chorro a dentro de la boca y garganta y luego se traga. Se puede encapsular en algún tipo de concha que lo hace portátil y conveniente para transportar y administrar sin tener que medir la cantidad de elixir líquido. Ejemplos de conchas de encapsulación incluyen confituras duras como las que se utilizan para pastillas, gomas de mascar, gelatina, o conchas que no contienen gelatina (e.g., basadas en almidón). El elixir se puede empacar en un pequeño frasco desechable que se puede abrir fácilmente y exprimir en chorro a dentro de la boca, la totalidad del frasco contiene exactamente una dosis terapéutica. Las típicas formas de dosificación de la composición de la presente invención contienen una

cantidad no mayor de 3 ml aproximadamente, preferiblemente de 0,2 ml a 3 ml, aproximadamente.

- Una forma preferida es encapsular el líquido a dentro de una concha de confitura o gelatina dura. La concha contiene sustancias para tratar previamente la mucosa y se aumenta de tal modo la absorción del activo del centro líquido. El pretratamiento ocurre chupando o mascando el material de concha, y la ventaja se obtiene separando en el tiempo el tratamiento de la mucosa, que ocurre primero, seguido por la presentación del activo a ser absorbido. Ejemplos de sustancias para pretratamiento de las membranas mucosales son agentes aumentadores de la penetración de la membrana que se conocen comúnmente en la técnica, ejemplos incluyen mentol, aceite de menta verde, surfactantes tales como polisorbato 80 o poloxamer. Otro ejemplo de pretratamiento de la membrana mucosal son tampones como se detallan anteriormente, que acondicionan previamente el pH del microambiente salivar en la escala de 8 a 10.

EJEMPLOS

Ejemplo I

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	10,000
3	Polietilenglicol 600	81,88
4	Propilenglicol	5,000

5	Sacarina Sódica	0,300
6	Pro-Sweet Liquid K	0,700
7	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
8	Anetol	0,0075
9	Green Shade	0,003
	Total	100,000

- Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 600) y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se vierte en botellas de vidrio ambar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado.
- 1,0 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

Ejemplo II

Elixir Líquido

		<u>Composición</u>
--	--	--------------------

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	10,000
3	Polietilenglicol 600	78,285
4	Propilenglicol	5,000
5	Trietanolamina	3,740
6	Sucralosa	0,150
7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
9	Saborizante	0,015
10	Colorante	0,005
	Total	100,000

- Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 600), edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K), y tampón (Trietanolamina, un líquido). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se vierte en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado.

1,0 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

Ejemplo III

5 Atomización Líquida

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	5,350
2	Etanol (100%)	10,000
3	Polietilenglicol 400	50,155
4	Carbonato de Propileno	40,000
5	Sucralosa	0,300
6	Pro-Sweet Liquid K	0,700
7	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
8	Saborizante	0,015
9	Green Shade CSL-15689*	0,005
	Total	100,000

* Se obtiene de Warner Jenkins Co., St. Louis, MO, USA.

10 Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 400), edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes

- y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,075 g/ml). Se llena en una bomba y botella de atomización que funciona manualmente. Un ejemplo es Calmar-Albert GmbH, el Mistette Mark II equipado con un conjunto de cabeza de alta viscosidad 16 mm que suministra 0,2 ml/ activación.

- Se rocían tres activaciones individuales dentro de la boca. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre, y durante la acción de rociar cierta porción de los líquidos rociados contactan el área de garganta, proporcionando la ventaja adicional tal como el entumecimiento de los receptores de tos irritados allí.

Ejemplo IV

Atomización Líquida

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	3,425
2	Etanol (100%)	5,350
3	Polietilenglicol 400	46,415
4	Carbonato de Propileno	40,000
5	Trietanolamina	3,740
6	Sucralosa	0,300
7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
9	Saborizante	0,015

10	Colorante	0,005
	Total	100,000

- Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 400), edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K) y tampón (Trietanolamina, un líquido). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas aproximadamente. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,075 g/ml). Se llena en una bomba y botella de atomización que funciona manualmente. Un ejemplo es Calmar-Albert GmbH, el Mistette Mark II equipado con un conjunto de cabeza de alta viscosidad 16 mm que suministra 0,2 ml/ activación.

- Se rocían tres activaciones individuales dentro de la boca. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre, y durante la acción de rociar cierta porción de los líquidos rociados contactan el área de garganta, proporcionando la ventaja adicional tal como el entumecimiento de los receptores de los irritados allí.

Ejemplo V

Pastilla con Líquido en el Centro

		<u>Composición</u>
--	--	--------------------

<u>Artículo #</u>	<u>Materia</u>	<u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	2,000
3	Agua Purificada	5,000
4	Polietilenglicol 600	84,875
5	Propilenglicol	5,000
6	Sucralosa	0,300
7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
8	Saborizante	0,015
9	Colorante	0,005
	Total	100,000

Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C) A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 600) y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se elaboran pastillas individuales llenas que contienen 1,0 ml aproximadamente de líquido por pastilla mediante un método que se utiliza comúnmente tal como extrusión.

- Una persona coloca una pastilla llena de líquido en su boca y chupa la pastilla hasta que el relleno de líquido se libera. Se obtiene cierto alivio de la tos a través de la acción de chupar sobre la capa de la pastilla. Cuando se libera el centro líquido, el dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

Ejemplo VI

Pastilla con Líquido en el Centro

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	2,000
3	Agua Purificada	5,000
4	Polietilenglicol 600	79,875
5	Propilenglicol	5,000
6	Glicinato Sódico	5,000
7	Sucralosa	0,300
8	Pro-Sweet Liquid K	0,700
9	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
10	Saborizante	0,015
11	Colorante	0,005
	Total	100,000

- Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C) A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol,

- Polietilenglicol 600) y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente en un período de tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al
- 5 recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se elaboran pastillas individuales llenas que contienen 1,0 ml aproximadamente de líquido por pastilla mediante un método que se utiliza comúnmente tal como extrusión.
- 10 Una persona coloca una pastilla llena de líquido en su boca y chupa la pastilla hasta que el relleno de líquido se libera. Se obtiene cierto alivio de la tos a través de la acción de chupar sobre la capa de la pastilla. Cuando se libera el centro líquido, el dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

15

Ejemplo VII

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Pseudoefedrina Base	4,593
3	Etanol (100%)	10,000
4	Polietilenglicol 600	73,689
5	Propilenglicol	5,000
6	Trietanolamina	3,740
7	Sucralosa	0,150

8	Pro-Sweet Liquid K	0,700
9	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
10	Saborizante	0,015
11	Colorante	0,005
	Total	100,000

La composición se elabora según la dirección de los Ejemplos I y II.

Ejemplo VIII

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Clorfeniramina Base	0,263
2	Pseudoefedrina Base	4,593
3	Etanol (100%)	10,000
4	Polietilenglicol 600	79,224
5	Propilenglicol	5,000
6	Sucralosa	0,150
7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
9	Saborizante	0,015
10	Colorante	0,005
	Total	100,000

5

La composición se elabora según la dirección de los Ejemplos I y II.

Ejemplo IX

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Acetaminofen	27,169
2	Dextrometorfano Base	1,195
3	Etanol (100%)	10,000
4	Polietilenglicol 1000 y PEG 600	25,019
5	Polietilenglicol 600	22,765
6	Propilenglicol	4,350
7	Polivinilpirrolidona K-17PF	2,170
8	Trietanolamina	3,740
9	Sucralosa	0,150
10	Pro-Sweet Liquid K	0,700
11	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
12	Saborizante	0,015
13	Colorante	0,005
	Total	100

Procedimiento: Se disuelve el Dextrometorfano Base y la pseudoefedrina base en porción de alcohol para elaborar una premezcla. En un envase separado se calienta el PEG 1000, PEG 600, PVP-K17PF y propilenglicol a 70°C aproximadamente. Tan pronto se derrite el material y se forma un líquido transparente se añade Acetaminofen y se continúa el calentamiento hasta 110-120°C con acción de mezclar continua. Se retira del calor tan pronto el líquido es transparente. Se enfría a temperatura ambiente. Se añade la mezcla a la premezcla de Dextrometorfano y Pseudoefedrina. También se añade edulcorante líquido (Pro-sweet Liquid

K) y tampón (Trietanolamina).

- Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de alcohol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta homogéneo y se filtra a través de un tamiz 5 malla US # 100. Se llena en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado. 1,84 gramos aproximadamente del elixir se coloca por gotas sobre la lengua y luego se traga.

10

Ejemplo X

Pastilla con Líquido en el Centro

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Monohidrato de Hidrobromuro de Dextrometorfano	0,690
2	Etanol (100%)	10,0
3	Agua Purificada	5,0
4	Polietilenglicol 600	74,16
5	Propilenglicol	5,00
6	Glicerina	5,00
7	Sucralosa	0,10
8	Pro-Sweet Liquid K	0,03
9	Glicirrizinato de Monoamonio	0,025
10	Saborizante	0,015
11	Colorante	0,005

	Total	100,000
--	-------	---------

Se añade una porción de Etanol Dextrometorfano Monohidrato de Hidrobromuro y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 600, glicerina) y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente en un tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100. La solución líquida luego se llena en pastillas individuales para la tos llenas que contienen 1,5 mL aproximadamente de líquido por pastilla para la tos mediante un método que se utiliza comúnmente, por ejemplo, por extrusión. La masa de confitura de la pastilla para la tos se elabora para contener por pastilla; 5 miligramos de aceite de menta verde, 2,5 miligramos de mentol, 0,50 miligramos de polisorbato 80, y 5 miligramos de glicinato sódico.

Una persona coloca una pastilla llena de líquido en su boca y chupa. Los tejidos mucosales de la boca son pretratados por el aceite de menta verde, mentol, polisorbato 80, y glicinato en la concha de la pastilla, de modo que el dextrometorfano se absorbe más rápidamente al ser liberado el relleno líquido a dentro de la boca. Se obtiene cierto alivio de la tos a través de la acción de chupar sobre la concha de la pastilla. Cuando se libera el centro líquido, el dextrometorfano es absorbido rápidamente en la

sangre, y se obtiene alivio de la tos antes de 10 minutos.

Ejemplo XI

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Monohidrato de Hidrobromuro de Dextrometorfano	0,80
2	Etanol (100%)	10,00
3	Polietilenglicol 600	78,64
4	Propilenglicol	5,00
5	Agua Purificada	5,00
6	Sucralosa	0,15
7	Pro-Sweet Liquid K	0,35
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
9	Saborizante	0,015
10	Colorante	0,005
	Total	100

- 5 Se añade una porción de Etanol al Monohidrato de Hidrobromuro de Dextrometorfano y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C) A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 600) y los edulcorantes líquidos
- 10 (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente en un tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y

se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100. Se llena en botellas de vidrio color ámbar y se tapan.

La mitad de una cucharadita (2,5 ml) se toma en la boca y se traga.

- 5 El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

10

15

20

25

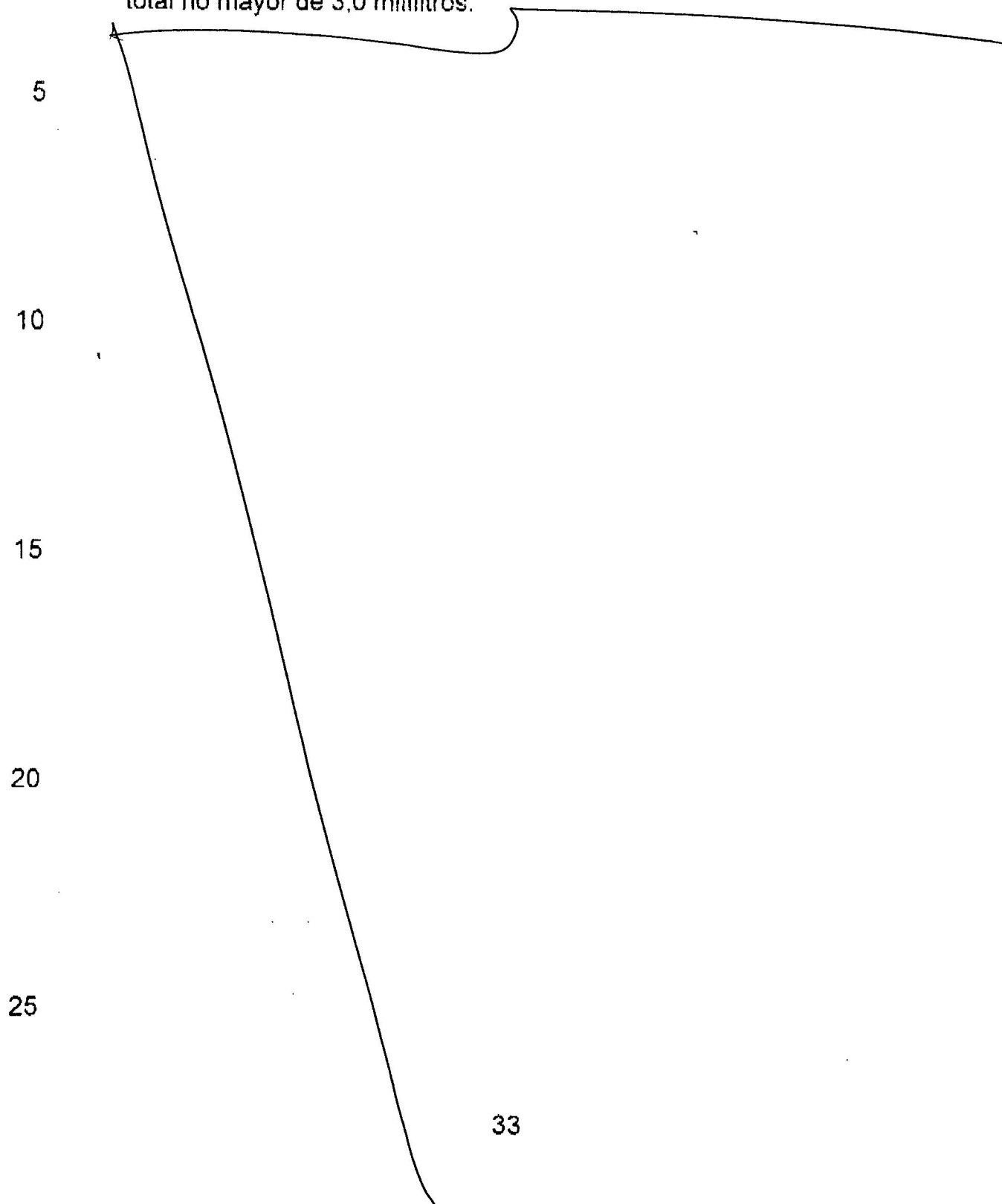
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un activo farmacéutico en un disolvente anhidrido, hidrófilo, miscible en agua en donde el activo farmacéutico en su estado no ionizado tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0,075% y el activo farmacéutico está en su forma libre, no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente.
2. La composición según la Reivindicación 1 en donde los activos farmacéuticos tienen un peso molecular inferior a 500 gramos por mol, es capaz de ser ionizada cuando está en un disolvente acuoso y tiene un coeficiente de partición octanol-agua cuando está en la forma no ionizada de por lo menos 100.
3. La composición según las Reivindicaciones 1 y 2 en donde los activos farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste de agentes antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos mucolíticos, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales y mezclas de estos.
4. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 3 en donde la concentración de activos farmacéuticos en el disolvente es inferior o igual a 125% del porcentaje del valor de solubilidad del activo antes mencionado.
5. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 4 en donde el activo farmacéutico está presente en el disolvente a un nivel de 0,075% a 25,0%, preferiblemente de 0,28% a 10,0% en peso de la composición.

- ✓
6. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 5 en donde el activo farmacéutico es dextrometorfano en una concentración de 0,1% a 9,3%, preferiblemente de 0,26% a 6,2% y más preferiblemente de 1,16% a 4,6% en peso de la composición.
- 5 7. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 6 en donde un disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua comprende de 60% a 99,97%, preferiblemente de 70% a 99%, y más preferiblemente 85% a 98% en peso de la composición.
- 10 8. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 7 en donde el disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua se selecciona del grupo que consiste de propilenglicol, etanol, poli(etilenglicol) o PEG, carbonato de propileno, monoetiléter del dietilenglicol, poloxamer, glicofuro, glicerol y mezclas de estos. ✓
- 15 9. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 8 que comprende además del activo farmacéutico, preferiblemente dextrometorfano, otros activos farmacéuticos que se seleccionan del grupo que consiste de ~~ngonolol~~ ~~adobololol~~, ~~antidololol~~, ~~antidololol~~ no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos mucolíticos, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales y mezclas de estos. }
- 20 10. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 9 en donde el dextrometorfano y otros activos farmacéuticos están presentes en el disolvente a un nivel de 0,075% a 25%, preferiblemente de 0,28% a 10,0% en peso de la composición.
- 25 11. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 10 en donde el otro activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste de pseudoefedrina, fenilpropilamina, acetaminofen, clorfeniramina,

- doxilamina, fenindamina, triprolidina, sus sales y mezclas de estos.
12. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 11 en donde la forma de producto es cualquier del grupo de cápsulas masticables, gomas llenas de líquido, elixires, atomizadores y pastillas.
- 5 13. La composición según las Reivindicaciones 1 hasta 12 en donde el producto es una cápsula masticable, una goma llena de líquido o una pastilla que comprende una concha exterior que comprende una composición para el pretratamiento del tejido mucosal.
- 10 14. Un proceso para fabricar una composición de las Reivindicaciones 6 hasta 13 en donde la composición antes mencionada se utiliza para administrar oralmente el activo farmacéutico antes mencionado en un volumen suficiente de la composición antes mencionada en donde el nivel de dextrometorfano suministrado al consumidor es de 6,85 miligramos a 30,83 miligramos por dosis de la composición.
- 15 15. Un proceso para fabricar una composición de las Reivindicaciones 6 hasta 13 en donde la composición antes mencionada se utiliza para administrar oralmente el activo farmacéutico antes mencionado en un volumen suficiente de la composición antes mencionada en donde el nivel de dextrometorfano suministrado al consumidor de la sal de monohidrato de hidrobromuro de dextrometorfano es de 10,0 miligramos a 45 miligramos, aproximadamente, por dosis de la composición.
- 20
16. Un proceso según las Reivindicaciones 14 y 15 en donde la composición antes mencionada se coloca contra cualquiera de los tejidos mucosales orales en la boca.
- 25
17. Un proceso según las Reivindicaciones 1 hasta 13 en donde la

composición antes mencionada se utiliza para administrar oralmente el activo farmacéutico antes mencionado en un volumen de dosificación total no mayor de 3,0 mililitros.



COMPOSICIONES QUE TIENEN SUMINISTRO MEJORADO DE ACTIVOS

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones que tienen suministro mejorado de activos farmacéuticos. Estas composiciones comprenden activos farmacéuticos en un disolvente anhídrido. Estas composiciones pueden tomar la forma de elíxires líquidos a dentro de la boca y eventualmente se tragan, o se pueden suministrar por vía de gotas
10 llenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquidos dosificados, atomizadores y cápsulas comestibles que liberan líquido.

15

20

25

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.: A61K 9/08

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
domiciliada en Cincinnati, Ohio, U.S.A.

(30) PRIORIDAD: SÍ

(31) No. DE SOLICITUD: 60/115378

(72) INVENTORES: DOUGLAS JOSEPH DOBROZSI (Loveland, Ohio, E.U.A.); JERRY WILLIAM II HAYES (Cincinnati, Ohio, E.U.A.); KISHOR JIVANIAL DESAI (West Chester, Ohio, E.U.A.); BRIAN JAMES ROBBINS (Staines, Middlesex, Reino Unido.).

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Enero 11, 1999

(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: COMPOSICIONES QUE TIENEN SUMINISTRO MEJORADO DE ACTIVOS.

(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona con una composición que comprende un activo farmacéutico en un disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua en donde el activo farmacéutico en su estado no ionizado tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0,075% y el activo farmacéutico está en forma libre, no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINTENDENCIA DE REGISTRO Y COMERCIO
Radicación : 00001049 0000000
Fecha (AMD): 2000-01-11 16:37:26
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 39

40

Patente de Invención ☐

Modelo de Utilidad ☐

☐ Nombre e Identificación del solicitante - 1

☐ Nombre e Identificación del inventor - 1

☐ Título o nombre de la invención - 1

☐ Descripción - 4

☐ Relvindicaciones - 34

☐ Resumen - 1

☐ Comprobante de pago - 2 - 3

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

☐ Nombre e Identificación del solicitante

☐ Nombre e Identificación del inventor o diseñador

☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

☐ Representación gráfica

☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00 - 001049.

Fecha: 12 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995,
del folio 79.494 al folio 79.499 del
libro de Protocolo N^o 272, obra el poder
N^o 15.698 conferido por THE PROCTER &
GAMBLE COMPANY

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir si.

Revisado _____.

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO 41

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-001049

2000-01-21
430

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒	NO ☐	NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI ☒	NO ☐	NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
SI ☒	NO ☐	NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 de 47 de enero del 2000).
SI ☒	NO ☐	EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo Cuarto del Convenio de París.
SI ☐	NO ☒	NO APLICABLE ☐ Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París).
SI ☐	NO ☒	NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

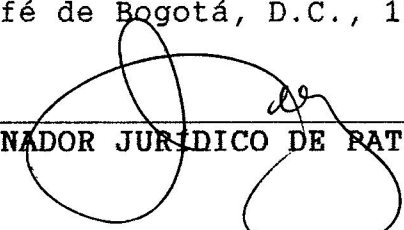
SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARÍS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud ulterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐	NO ☒	Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI ☐	NO ☒	Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 12 de enero del 2000


EXAMINADOR JURÍDICO DE PATENTES

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE N° 0-1049

CONCEPTO TÉCNICO N° 317

IPC: A61K 9/08

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 25 de febrero de 2000.

202012

44

EXPEDIENTE 00-001049
AUTO 0017

2000-03-02
430

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE, como apoderada del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

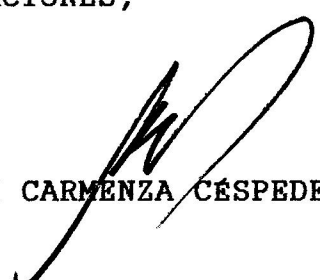
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérrese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles presente respuesta a las observaciones, complemento o aclare los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

Dado en Santafé de Bogotá, D.C., a los 29 FEB. 2000.

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 02 MAR 2000
anotación en estado de esta misma fecha.  notificado por

VENCIMIENTO NOTIFICACIÓN ESTADO

SOLICITO PRÓRROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRÓRROGA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

2000-02-25
372

CONCEPTO TÉCNICO Nº 317

EXPEDIENTE Nº 00-1049

IPC: A61K 9/08

- -La reivindicación 1 es excesivamente general y no define ninguna composición como tal, tampoco tienen un límite.
- -La reivindicación 2 no esta definiendo de manera clara y concisa el activo farmacéutico, ya que lo definen términos de peso molecular pero en rangos muy amplios tales como peso molecular inferior a 500gramos mol, o por el coeficiente de partición, cuando lo correcto es definirlo por su nombre químico o por su nombre genérico o por su estructura química.
- -La reivindicación 4 no es clara por que no se sabe que se quiere significar con "la concentración de activos farmacéuticos en el disolvente es inferior o igual a 125% del porcentaje de valor de la solubilidad del activo antes mencionado."
- -En la reivindicación 7 no es clara la forma como esta redactada la parte donde dice "... La composición según las reivindicaciones 1 hasta 6 en donde un disolvente anhidro, hidrófilo, miscible comprende..."
- -La reivindicación 9 posee un renglón completamente ilegible.
- -Las reivindicaciones 12 y 13 no son claras porque se tratan de una composición y luego se refiere a "en donde el producto...", entonces no se aporta ninguna característica a la composición como tal.
- -Las reivindicaciones 14 a 16 se refieren a un proceso para fabricar una composición, en primer lugar no definen ningún proceso como tal, porque un proceso contiene etapas y condiciones de ejecución, características que deben contener las reivindicaciones la categoría de proceso; entonces tal como esta es un proceso de administrar a un paciente la composición más no un proceso de fabricación.
- -La reivindicación 17, que se refiere a un proceso, en primer lugar no es consecuente con las reivindicaciones de las cuales es dependiente porque las reivindicaciones 1 a 13 se refieren a composición no a proceso, en segundo lugar este proceso probablemente, es el proceso de administración de la composición, porque realmente no se sabe a que clase de proceso se refiere,
- -Debe adjuntar las tarjetas de los archivos temáticos y propietarios, junto con el extracto para publicación debidamente diligenciados.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 25 de febrero de 2000.